

32

L2 ANSWER 1 OF 1 WPIX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN  
 AN 2000-018705 [02] WPIX Full-text  
 DNC C2000-004295

TI 1,4-Disubstituted pyrido pyrazine derivatives - useful in the prevention and treatment of circulatory organ diseases such as asthma.

DC B02

PA (YAMA) YAMANOUCHI PHARM CO LTD

CYC 1

PI JP 11292877 A 19991026 (200002)\* 11 C07D471-04 <--

ADT JP 11292877 A JP 1998-97751 19980409

PRAI JP 1998-97751 19980409

IC ICM C07D471-04

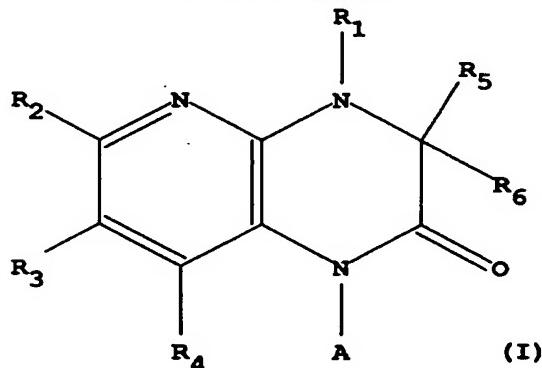
ICS A61K031-495

AB JP 11292877 A UPAB: 20000112 1,4-Disubstituted pyridopyrazine derivatives of formula (I) or their salts are new. R1 = lower alkyl, lower alkylene-cycloalkyl, cycloalkyl; R2-R4 = H, halo, lower alkyl, O-lower alkyl, S-lower alkyl, CO-lower alkyl, NO<sub>2</sub>; R5, R6 = H, lower alkyl, CO-lower alkyl; or R5+R6 = O; R7, R8 = H, lower alkyl; and A = (un)substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl. Also claimed are: (i) pharmaceuticals containing (I) or their salts; and (ii) and IV-type phosphodiesterase inhibitors containing (I) or their salts. USE - (I) are useful in the prevention and treatment of circulatory organ diseases such as asthma. ADVANTAGE - The agents have low toxicity and exhibit potent and selective inhibitory activity against IV-type phosphodiesterase. Dwg.0/0

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B06-D08; B14-D07A; B14-K01A



START LOCAL KERMIT RECEIVE PROCESS

BINARY DATA HAS BEEN DOWNLOADED TO MULTIPLE FILES 'IMAGEnnn.TIF'

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-292877

(43)公開日 平成11年(1999)10月26日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 07 D 471/04  
A 61 K 31/495

識別記号  
116  
ACD  
AED

F I  
C 07 D 471/04  
A 61 K 31/495

116  
ACD  
AED

審査請求 未請求 請求項の数 3 OL (全 11 頁)

(21)出願番号 特願平10-97751

(22)出願日 平成10年(1998)4月9日

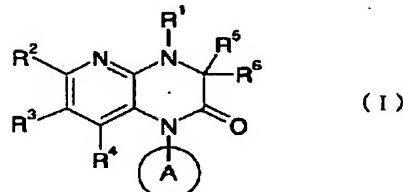
(71)出願人 000006677  
山之内製薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
(72)発明者 高山 和久  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内  
(72)発明者 岩田 正洋  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内  
(72)発明者 河野 則征  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内  
(74)代理人 弁理士 長井 省三 (外2名)  
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 1, 4-ジ置換ピリドピラジン誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 I V型ホスホジエステラーゼが関与する種々の疾患の処置に用いることができる化合物の提供。

【解決手段】 一般式(I)で示される化合物又はその塩。



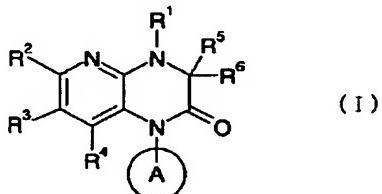
(式中、R<sup>1</sup> : 一低級アルキル、一低級アルキレンーシクロアルキル、又は一シクロアルキル、  
R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup> : 同一又は異なって、-H、-ハロゲン、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-NO<sub>2</sub>などR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup> : 同一又は異なって、-H、-低級アルキル、-C-O-低級アルキル、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一体となって=O、  
R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup> : 同一又は異なって、-H又は一低級アルキ

ル、  
A : 置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール。)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)で示される1,4-ジ置換ピリドピラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

## 【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。

R<sup>1</sup> : 一低級アルキル、一低級アルキレンーシクロアルキル又はシクロアルキル、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup> : 同一又は異なって、-H、-ハロゲン、-一低級アルキル、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-SH、-CO<sub>2</sub>H、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CO<sub>2</sub>-低級アルキル、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>CO-低級アルキル、-シクロアルキル又はアリール、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup> : 同一又は異なって、-H、-低級アルキル、-CO-低級アルキル、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一体となって=O、

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup> : 同一又は異なって、-H又は-低級アルキル、

A : 置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール。)

【請求項2】 請求項1記載の1,4-ジ置換ピリドピラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項3】 請求項1記載の1,4-ジ置換ピリドピラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするIV型ホスホジエステラーゼ阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬、特に新規な1,4-ジ置換ピリドピラジン誘導体又はその塩、及び、それらを有効成分とするIV型ホスホジエステラーゼ阻害剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 喘息は気道の収縮による喘鳴と発作を繰り返す呼吸器疾患である。その患者数はこれまで増加の一途をたどっており、今後もさらに増えることが予想される。喘息の治療には現在、気管支拡張薬としてアミノフィリンやテオフィリン等のキサンチン誘導体及びプロカテロール等のβ刺激薬が主に使用されている。

【0003】 これら化合物の作用機序は、気道平滑筋において細胞内アデノシン3',5'-サイクリックAMP(cAMP)の産生酵素であるアデニル酸シクラーゼを活性化し、あるいはcAMPの分解酵素であるホスホジ

エステラーゼ(PDE)を阻害することにより細胞内のcAMP濃度を上昇させ、気道平滑筋の収縮を緩和するものである。(内科 69, 207-214 (1992))。細胞内cAMP濃度の上昇は、気道平滑筋では収縮の抑制を引き起こすことが知られており(Clin. Exp. Allergy, 22, 337-344 (1992)、Drugs of the Future, 17, 799-807 (1992))、喘息症状の改善に有効である。

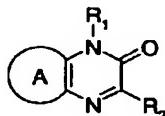
【0004】 しかしながら、キサンチン誘導体は血圧低下や強心作用等の全身性副作用を発現すること(J. Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Res., 10, 551-564 (1985)、J. Pharmacol. Exp. Ther., 257, 741-747 (1991))、また、β刺激薬は脱感作を生じやすく、使用量が増加すると手指振戦、動悸等の副作用を生ずることが知られている。一方、PDEは少なくともI~V型の5つの異なるタイプに分けられ、それぞれ分布又は機能に違いがあることが解明されてきた(Pharmacol. Ther., 51, 13-33 (1991))。特にIV型のPDEは、ヌクレオチドの中でもグアノシン3',5'-サイクリックAMP(cGMP)に作用することなく、cAMPを特異的に分解するものであり、気道平滑筋及び浸潤細胞の両者でその存在が認められている。

【0005】 また、IV型PDE阻害剤は、モルモットにおける抗原及び血小板活性化因子による好酸球浸潤に対し、抑制作用を示し(Eur. J. Pharmacol., 255, 253-256 (1994))、好酸球からの障害性蛋白(MBP、EC-P)の遊離を抑制する(Br. J. Pharmacol., 115, 39-47 (1995))ことが報告されている。さらに収縮物質(ヒスタミン、メサコリン、LTD<sub>4</sub>)による気道平滑筋の収縮に対し抑制作用を示すこと(Br. J. Pharmacol., 113, 1423-1431 (1994))、喘息に深く関与するとと言われているサイトカインであるIL-4の産生を阻害すること(J. Invest. Dermatol., 100, 681-684 (1993))、気道における血管透過性の亢進に対して抑制作用を発現すること(Fundam. Clin. Pharmacol., 6, 247-249 (1992))、気道過敏症に対して抑制作用を示すこと(Eur. J. Pharmacol., 275, 75-82 (1995))が報告されている。よって、IV型PDE阻害剤は副作用の少ない喘息治療剤となり得ることが期待されている。

【0006】 抗炎症作用を有するピリドピラジン誘導体として、下式で示される化合物がEP8864号公報に報告されている。

## 【0007】

## 【化2】



【0008】 (式中、環Aはベンゼン環又はピリジン環を、R<sup>1</sup>は置換基を有するフェニル基を、R<sup>2</sup>は水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、... (以下、当該公

報参照。) を表す。)

当該化合物は、ピラジン環の窒素原子の一方に置換基 R<sup>1</sup>としてフェニル基を有するモノ置換ピリドピラジンであり、また、上記公報中には当該化合物の PDE 阻害活性については何等開示されていない。また、グルタメート受容体拮抗作用を有する [2,3-b] ピリドピラジン-2,3-ジオン誘導体が WO92/07847 号公報及び WO95/18616 号公報に報告されている。しかしながらこれらの公報には、ピラジン環の窒素原子上にシクロアルキルやアリール等の環状の置換基を有する化合物の開示はない。

#### 【0009】

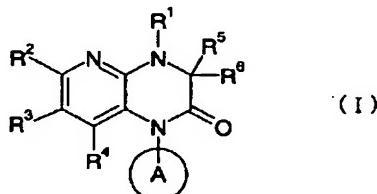
【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、IV型 PDE を良好かつ選択的に阻害し、副作用の少ない気管支喘息等の呼吸器疾患の予防・治療に有用な新規化合物を提供すること、さらにはこれらを含有する医薬を提供することを目的として研究を行った。

#### 【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、IV型 PDE に対して阻害活性を有する化合物につき鋭意検討した結果、従来の IV型 PDE 阻害剤とは構造を全く異にする 1, 4-ジ置換ピリドピラジン誘導体が良好かつ選択的な IV型 PDE 阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示される新規な 1, 4-ジ置換ピリドピラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、並びにこれらを有効成分として含む医薬に関する。

#### 【0011】

##### 【化3】



【0012】(式中の記号は以下の意味を示す。R<sup>1</sup> : 一低級アルキル、一シクロアルキル-低級アルキル、又は一シクロアルキル、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup> : 同一又は異なって、-H、-ハロゲン、一低級アルキル、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-SH、-CO<sub>2</sub>H、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CO<sub>2</sub>-低級アルキル、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>CO-低級アルキル、-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> : 同一又は異なって、-H、一低級アルキル、-CO-低級アルキル、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が一体となって=O、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup> : 同一又は異なって、-H又は一低級アルキル、A : 置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール。以下同様。)

また、本発明によれば、1, 4-ジ置換ピリドピラジン

誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬、殊に IV型 PDE 阻害剤が提供される。

#### 【0013】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本明細書中、「低級」なる語は、炭素数 1~6 個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」としては、好ましくは炭素数 1~3 個のアルキルであり、特に好ましくはメチル及びエチルである。「低級アルケレン」としては、好ましくは炭素数 1~3 個のアルケレンであり、特に好ましくはメチレン及びエチレンである。「シクロアルキル」は、好ましくは炭素数 3~8 個のシクロアルキルである。「シクロアルケニル」は、好ましくは炭素数 5~8 個のシクロアルケニルである。「アリール」は、炭素数 6~14 個の芳香族炭化水素基を意味し、好ましくはフェニルである。「ヘテロアリール」は、好ましくは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる異項原子を 1~2 個有する单環の 5~6員芳香族ヘテロ環基であり、好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、チエニルである。

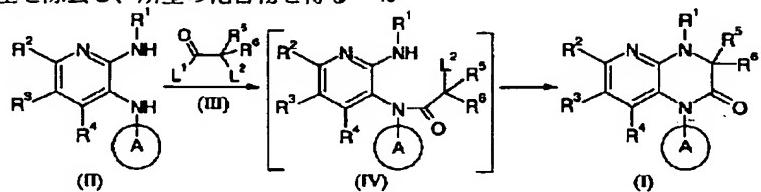
【0014】置換されていてもよい「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「アリール」又は「ヘテロアリール」の具体的な置換基としては、-ハロゲン、一低級アルキル、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-NO<sub>2</sub>、-CN、-O-H、-SH、-CO<sub>2</sub>H、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CO<sub>2</sub>-低級アルキル、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>CO-低級アルキルが挙げられ (R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、同一又は異なって -H 又は一低級アルキル)、好ましくは-ハロゲン、一低級アルキルである。「ハロゲン」は、F、Cl、Br 及び I を示す。

【0015】本発明化合物は置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。また、本発明化合物は不齊炭素原子を有する場合があり、これに基づく (R) 体、(S) 体の光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

【0016】本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物 (I) 及びそ

の塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0017】(製造法) 本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適當な保護基、即ち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。かかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得る



【0019】(式中、 $L^1$  及び  $L^2$  は脱離基を示す。以下同様。)

本製法はジアミノピリジン誘導体 (II) に一般式 (II-I) で示されるアシリル化剤を反応させることにより本発明化合物 (I) を得る方法である。本反応は、アミド誘導体 (IV) を一旦単離した後に閉環反応に付しても、あるいは、単離することなく閉環させててもよい。 $L^1$  および  $L^2$  が示す脱離基としては、好ましくは、ハロゲンや、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等の有機スルホン酸残基が挙げられる。アシリル化剤としては、好ましくは、プロモ酢酸プロミド、シュウ酸ジクロリド、クロログリオキシル酸エチルが挙げられる。

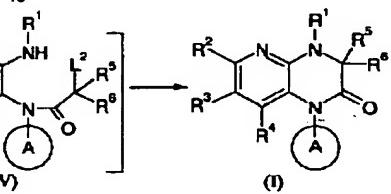
【0020】反応はジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の反応に不活性な有機溶媒中または無溶媒下、冷却下～加熱下に行われる。反応に際しては、ジアミノピリジン誘導体 (II) とアシリル化剤 (III) とを当量若しくは一方を過剰に用いることができ、有機塩基 (好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン)、無機塩基 (好ましくは、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム) 又は金属塩基 (水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、臭化メチルマグ

ことができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第2版)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

#### 第1製法

【0018】

【化4】

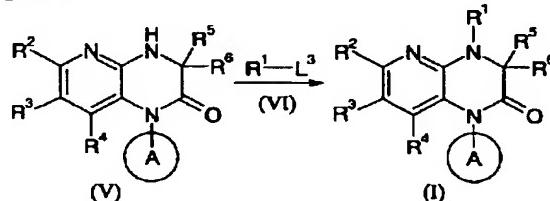


ネシウム等) の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。段階的に閉環反応を行う場合、後の閉環反応において、上記の反応で用いることができる溶媒、温度等の条件を適用することができる。

#### 第2製法

【0021】

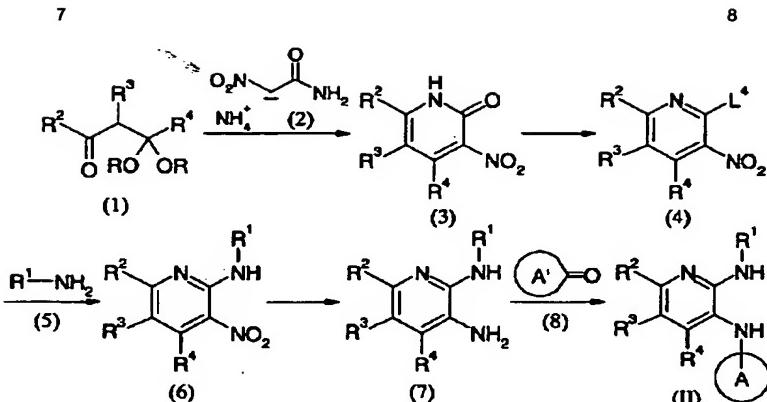
【化5】



【0022】(式中、 $L^3$  は  $L^1$  と同様の脱離基を示す。) 本製法は原料化合物 (V) と化合物 (VI) とを反応させることにより本発明化合物 (I) を得る方法である。反応は、芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類 (メタノール、エタノール等)、DMF、ジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、化合物 (V) と化合物 (VI) とを当量あるいは一方を過剰量用いて、前記無機塩基又は金属塩基の存在下、冷却下～加熱下に行われる。上記の原料化合物 (II) は、下記反応式で示される製法あるいはそれに準じた方法によって容易に合成できる。

【0023】

【化6】



【0024】(式中、Rは低級アルキルを、A'は、Aの、ピリドピラジン環窒素原子と結合する環炭素原子がオキソ基で置換された基を、L<sup>4</sup>はL<sup>1</sup>と同様の脱離基をそれぞれ示す。)

原料化合物(II)は、ジアミノピリジン誘導体である中間体(7)に一般式(8)で示されるカルボニル化合物を反応させることにより得られる。反応は還元的アルキル化の常法を用いることができ、例えば日本化学会編「実験化学講座」(丸善)等に記載の方法が挙げられる。

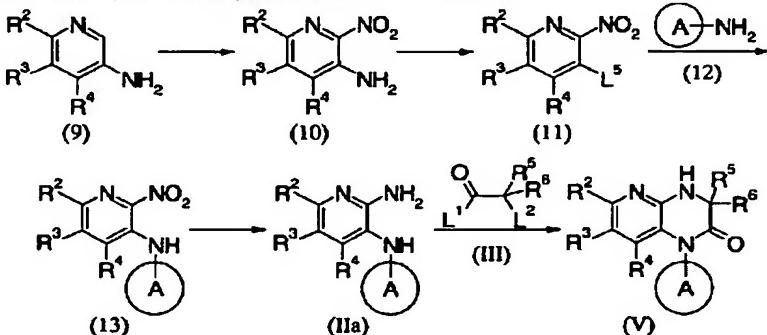
【0025】中間体(7)は、ニトロアミノピリジン誘導体である中間体(6)を還元することにより得られる。反応は中間体(6)をアルコール類、エーテル類、酢酸エチル、酢酸等の反応に不活性な有機溶媒中、触媒(好ましくは、ラネーニッケル、パラジウム炭素)存在下、室温下~加熱下に水素化反応させて行われる。別法では、中間体(6)を水又はアルコール等の溶媒またはそれらの混合溶媒中、当量または過剰量の鉄粉、亜鉛またはスズ等の金属存在下、氷冷下~加温下、還元反応させて行われる。中間体(6)は、ニトロピリジン誘導体である中間体(4)にアミン(5)を反応させることにより得られる。反応は芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類又は水等、反応に不活性な溶媒中または無溶媒下、中間体(4)とアミン(5)とを当量あるいは

一方を過剰量用いて室温下~加熱下に行うことができる。反応に際しては、前記有機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

【0026】中間体(4)は、ニトロピリド誘導体である中間体(3)から得られる。反応はハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類又はエーテル類等の反応に不活性な有機溶媒中又は無溶媒下、当量あるいは過剰量のハロゲン化剤あるいは有機スルホン化剤を用い、冷却下~加熱下に行われる。これらの反応に際しては、前記有機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ハロゲン化剤としては塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩酸、臭化水素酸等が挙げられ、有機スルホン化剤としては塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル等が挙げられる。中間体(3)はac*i*-ニトロアセトアミド(2)に一般式(1)で示されるカルボニル化合物を反応させることにより得られる。反応は例えばJ. Org. Chem., 23, 113 (1958)等に記載の方法に準じて行われる。また、原料化合物(V)は次の反応式に示される製法あるいはそれに準じた方法により合成できる。

### 【0027】

#### 【化7】



【0028】(式中、Pは保護基を、L<sup>5</sup>はL<sup>1</sup>と同様の脱離基を示す。)

原料化合物(V)は、原料化合物(IIa)を前記第1製法と同様に処理することにより合成される。原料化合物

(IIa)は、中間体(11)及び化合物(12)を用い、前記中間体(4)から(7)を合成する方法と同様にして製造できる。中間体(11)は、中間体(10)をSandmeyer反応に付すことにより得られる。反応はSan

dmeyer反応の常法を用いることができ、例えばマンディ（Mundy）及びエラード（Elerd）著、「Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis」あるいはハスナー（Hassner）及びスタマー（Stumer）著、「Organic Syntheses Based on Name Reactions and Unnamed Reactions」等に記載の方法が挙げられる。中間体（10）は、化合物（9）のアミノ基を保護した後、ニトロ化（例えば日本化学会編「実験化学講座」（丸善）に記載の方法を用いて）反応に付し、次いで脱保護することにより得られる。

【0029】上記各製造法により得られた反応生成物は、遊離の化合物、塩あるいは水和物、各種溶媒和物として単離・精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより得られる。単離・精製は抽出、濃縮、溶媒留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適宜適用して行うことができる。各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー処理により分離できる。あるいは適当な光学活性な原料から製造することもできる。

### 【0030】

【発明の効果】PDE阻害作用についてはこれまでにI～V型の5タイプが知られているが、本発明化合物は、特にIV型PDEの阻害活性に優れており、IV型PDEが関与する呼吸器疾患（例えば気管支喘息（アトピー性喘息を含む）、慢性気管支炎、肺炎性疾患、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）等）の予防・治療剤として有用である。特に気管支喘息の予防・治療薬として期待できる。

【0031】更に、本発明の化合物は、IV型PDEの関与が知られているその他の疾患、例えばサイトカイン（IL-1、IL-4、IL-6及びTNF（腫瘍壞死因子））等の関与する疾患（例えば、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌及びウイルス）、循環不全（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等）等の予防・治療薬としても有用である。

【0032】本発明化合物の選択性的IV型PDE阻害活性は、以下の試験により確認された。

#### （1）IV型PDE阻害活性測定試験

##### 1) IV型PDEの精製

健常人のヘパリン処理済末梢血500 mlにデキストラン（3%）生理食塩水200 mlを添加し、37°C、40分間インキュベートして赤血球を沈殿させた。赤血球沈殿後の上清を回収し、1回遠心後、沈殿を緩衝液A（140 mM NaCl、5 mM KC1、5 mMグルコース、10 mM hepes、pH=7.4）に浮遊させ、密度勾配遠心分離用液（フィコール液）に重層、450G、40分間室温で遠心し、単核球分画と顆粒球分画とを分離した。顆粒球分画を緩衝液B（140 mM NaCl、

5 mM KC1、1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、5 mM グルコース、10 mM hepes、pH=7.4）で1回洗浄後、各種蛋白分解酵素阻害剤（50 μM phenyl-methyl-sulfonyl-fluoride、5 μM pepstatin A、40 μM leupeptin、20 μM aprotinin、2 mM benzamidine）を含む緩衝液C（20 mM bis-Tris、5 mMジオエリスリトール、2 mM EGTA、50 mM 酢酸ナトリウム、pH=6.5）に懸濁後、ポリトロン及び超音波破碎機で細胞を破壊し、超遠心（4°C、100,000G、60分間）することにより可溶性分画を得た。

【0033】緩衝液Cで平衡化された1.6×10 cm Qセファロースカラムに、得られた可溶性分画を充填した。次いで該カラムを緩衝液C 300 mlで洗浄し、未結合蛋白を除去した。0.05～1.25 M酢酸ナトリウムの線形勾配液を含有する緩衝液C 200 mlを用いてPDEを溶離し、5.0 ml分画40本を回収した。各分画をcAMP及びcGMP代謝PDE活性について検査した。各分画中cGMPではなくcAMPの代謝活性を有し、かつ、10 μMロリプラム（rolipram：IV型PDE選択性的阻害剤）により代謝活性を消失した分画を集め、IV型PDE阻害活性を検査するための貯蔵溶液として使用した。

#### 【0034】2) 阻害活性測定法

試験化合物は所望の濃度を40 mMトリス-HCl（pH=8.0）、5 mM MgCl<sub>2</sub>、4 mM 2-メルカプトエタノール、0.3 μMシロスタミド（cilostamide：III型PDE選択性的阻害薬）、1 μM cAMP、10 nM<sup>3</sup>H-cAMP及びIV型PDE貯蔵溶液の含有している反応混合液中で30°C、10分間反応させた。反応液を90°C 1分間加熱した後、氷冷し、更に1ユニットの5'-ヌクレオチダーゼを加え30°C、10分間反応させ、メタノール1 mlを加え反応を停止させた。反応液はDowex 1×8カラムを通して未分解物を吸着させた後、放射活性を測定した。IC<sub>50</sub>はIV型PDEの代謝活性を50%阻害する試験化合物濃度として、各化合物について算出した。

【0035】（2）各種PDEに対する阻害活性測定試験

1) 本発明化合物のIV型PDEに対する選択性を評価するために、WO97/19078公報37頁に記載の方法と同様にしてI型、II型、III型及びV型PDEを精製した。  
2) 阻害活性は、前記IV型PDE阻害活性測定法の0.3 μMシロスタミドを10 μMロリプラムに代えて、同様に行なった。ただし、V型PDEの場合は、1 μM cAMP、10 nM<sup>3</sup>H-cAMPをそれぞれ1 μM cGMP、10 nM<sup>3</sup>H-cGMPに代えて行なった。上記阻害活性測定試験の結果、本発明化合物は優れた選択性的IV型PDE阻害活性を有することが確認された。

【0036】本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、

坐剤、経皮剤、経鼻剤あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人1日当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常、成人1回当たり0.001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与され、塗布の場合は0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

【0037】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0038】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0039】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(商品名)等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えばラクトース)、溶解補助剤(例えばグルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 【0040】

【実施例】以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。後記表中、下記に示す略号を用いる。

Rex : 参考例番号、Ex : 実施例番号、Co : 化合物番号、Solv : NMRの測定溶媒、c-Pr : シクロプロピル、c-Pen : シクロペンチル、c-Hex : シクロヘキシル、c-Hep : シクロヘプチル、Py : ピリジル、Pym : ピリミジニル、ThN : チアゾリル、Th : チエニル。

#### 【0041】参考例1

6-メチルニコチン酸一塩酸塩をトリエチルアミン存在下、アジ化ジフェニルホスホリルと反応後、エタノールと反応させ、5-エトキシカルボニルアミノ-2-メチルピリジンを得た。これを濃硫酸及び発煙硝酸によりニトロ化して、3-エトキシカルボニルアミノ-6-メチル-2-ニトロピリジンを得た。さらに、2N水酸化ナトリウムにより脱保護後、亜硝酸ナトリウム及び四フッ化ホウ素酸水溶液を用いSandmeyer反応に付して、3-フルオロ-6-メチル-2-ニトロピリジンを得た。次に、これを、3-プロモアニリンと反応させ、エタノール、塩酸水及び鉄粉を用いニトロ基を還元後、クロログリオキシル酸エチルと反応させ4-(3-プロモフェニル)-7-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオンを得た。

#### 【0042】参考例2

aci-ニトロアセトアミドアンモニウム塩を、1,1-ジメトキシ-3-ブタノンと反応後、オキシ塩化リンと反応させて、2-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジンを得た。これをエチルアミン水溶液中反応させ、2-エチルアミノ-6-メチル-3-ニトロピリジンを得、さらに10%パラジウム炭素存在下、水素化反応させ、3-アミノ-2-エチルアミノ-6-メチルピリジンを得た。

#### 参考例3

参考例2で得た化合物を、酢酸中、シクロヘキサン及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムと反応後、トリエチルアミン存在下、臭化プロモアセチルと反応させて、2-プロモ-N-シクロヘキシル-N-(2-エチルアミノ-6-メチル-3-ピリジル)アセトアミドを得た。

【0043】参考例1と同様にして、後記表1に示す参考例4~10の化合物を、参考例2と同様にして、後記表2に示す参考例11及び12の化合物をそれぞれ得た。参考例1及び4~10の化合物の構造及びNMRデータを表1に、参考例2、3、11及び12の化合物の構造及びNMRデータを表2にそれぞれ示す。

#### 【0044】実施例1

4-(3-プロモフェニル)-7-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオン400 mgのDMF溶液5 mlにtert-ブトキシカリウム150 mg、ヨウ化エチル0.1 mlを加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶して、1-(3-プロモフェニル)-4-エチル-6-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオン156 mgを得た。

#### 【0045】実施例2

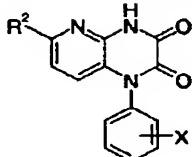
3-アミノ-2-エチルアミノ-6-メチルピリジン750 mgの酢酸20 mL溶液に、シクロヘキサノン0.62 mL及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム977 mgを加え、室温下1時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去して、粗製の3-シクロヘキシルアミノ-2-エチルアミノ-6-メチルピリジンを得た。該化合物をジクロロエタン20 mLに溶解し、トリエチルアミン1.66 mL及びシュウ酸ジクロリド0.52 mLを氷冷下加え、徐々に室温まで昇温しながら1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を1N塩酸、及び飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル)で精製し、次いで、酢酸エチルより再結晶して、1-シクロヘキシル-4-エチル-6-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオン599 mgを得た。

#### 【0046】実施例3

3-(2-プロモアセチル)アミノ-2-エチルアミノ-6-メチルピリジン550 mg、無水炭酸カリウム214 mg及びアセトニトリル10 mL混合物を、17時間加熱還流した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、1-シクロヘキシル-4-エチル-6-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを黄色油状物として得た。該化合物を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチルを加えた。溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール-酢酸エチルより再結晶して1-シクロヘキシル-4-エチル-6-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン一塩酸塩168 mgを得た。実施例1と同様にして、後記表4に示す実施例4～10の化合物を、実施例2と同様にして、後記表4に示す実施例11～14の化合物をそれぞれ得た。実施例1～14の化合物の構造及びNMRデータを表3～4に示す。また、表5に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

#### 【0047】

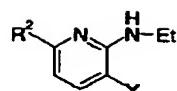
【表1】



Rex	R <sup>2</sup>	X	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
1	Me	3-Br	2.41 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=8.3Hz), 6.92 (1H, d, J=8.3Hz), 7.46-7.83 (4H, m), 12.47 (1H, s)
4	H	H	6.68 (1H, d, J=7.9Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.40 (1H, d, J=7.3Hz), 7.55-7.65 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=4.9Hz), 12.53 (1H, s)
5	Me	3-F	2.41 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=8.3Hz), 6.92 (1H, d, J=8.3Hz), 7.20-7.73 (4H, m)
6	Me	3-CF <sub>3</sub>	2.56 (3H, s), 6.75 (1H, d, J=8.3Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3Hz), 7.53 (1H, d, J=7.9Hz), 7.60 (1H, s), 7.78 (1H, t, J=7.9Hz), 7.85 (1H, d, J=7.9Hz)
7	Me	3-MeO	2.41 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=8.4Hz), 6.68-7.20 (3H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.53 (1H, t, J=8.0Hz), 12.44 (1H, s)
8	Me	3-Cl	2.41 (3H, s), 6.66 (1H, d, J=8.3Hz), 6.91 (1H, d, J=8.3Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 12.47 (1H, s)
9	Me	3-Me	2.38 (3H, s), 2.40 (3H, s), 6.60 (1H, d, J=8.3Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=7.5Hz), 7.51 (1H, t, J=7.8Hz), 12.44 (1H, s)
10	Me	H	2.41 (3H, s), 6.58 (1H, d, J=8.3Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3Hz), 7.35-7.41 (2H, m), 7.52-7.67 (3H, m), 12.45 (1H, s)

#### 【0048】

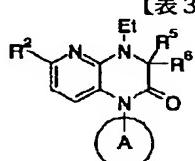
【表2】



Ex	R <sup>2</sup>	Y	NMR (CDCl <sub>3</sub> )
2	Me	NH <sub>2</sub>	1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 2.35 (3H, s), 3.02 (2H, brs), 3.47 (2H, dq, J=7.2, 5.4Hz), 4.05 (1H, brs), 6.33 (1H, d, J=7.6Hz), 6.75 (1H, d, J=7.6Hz)
3	Me	N(c-Hex)-COCH <sub>2</sub> Br	0.90-1.50 (8H, m), 1.52-1.65 (2H, m), 1.66-1.87 (3H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.41-3.76 (4H, m), 4.47 (2H, m), 6.45 (1H, m), 7.02-7.13 (1H, m)
11	H	NH <sub>2</sub>	1.27 (3H, t, J=7.3Hz), 2.6-3.4 (2H, br), 3.47 (2H, q, J=7.3Hz), 3.7-4.4 (1H, br), 6.50 (1H, dd, J=7.3, 5.0Hz), 6.85 (1H, dd, J=7.3, 1.5Hz), 7.75 (1H, dd, J=5.0, 1.5Hz)
12	Et	NH <sub>2</sub>	1.25 (6H, m), 2.62 (2H, q, J=7.7Hz), 3.02 (2H, brs), 3.48 (2H, m), 4.04 (1H, brs), 6.34 (1H, d, J=7.5Hz), 6.77 (1H, d, J=7.5Hz)

【0049】

【表3】



Ex	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	A	NMR (Solv)
1	Me	=O		3-Br-Ph	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 2.54 (3H, s), 4.56 (2H, q, J=7.1Hz), 6.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.45-7.47 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=8.3Hz), 7.67-7.71 (1H, m)
2	Me	=O		c-Hex	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 1.43 (3H, m), 1.71-1.80 (3H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.46-2.60 (5H, m), 4.47 (3H, m), 6.99 (1H, d, J=8.3Hz), 7.60 (1H, d, J=8.3Hz)
3	Me	H	H	c-Hex	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.13 (3H, t, J=7.3Hz), 1.20 (1H, m), 1.37 (2H, m), 1.63 (3H, m), 1.78 (2H, m), 2.26 (2H, d, q, J=3.4, 12.7Hz), 2.40 (3H, s), 3.61 (2H, brm), 4.00 (2H, brs), 4.12 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=7.8Hz), 7.72 (1H, brd, J=7.8Hz)

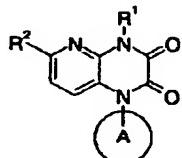
【0050】

30 【表4】

4	H	=O	Pb	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.43 (3H, t, J=7.3Hz), 4.57 (2H, q, J=7.3Hz), 6.88 (1H, dd, J=7.9, 1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=7.9, 4.3Hz), 7.26-7.93 (2H, m), 7.55-7.63 (3H, m), 8.26 (1H, dd, J=4.3, 1.2Hz)
5	Me	=O	3-F-Pb	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.40 (3H, t, J=7.0Hz), 2.54 (3H, s), 4.56 (2H, q, J=7.0Hz), 6.78 (1H, d, J=8.3Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3Hz), 7.01-7.11 (1H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.56-7.62 (1H, m)
6	Me	=O	3-CF <sub>3</sub> -Pb	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.41 (3H, t, J=7.0Hz), 2.55 (3H, s), 4.57 (2H, q, J=7.0Hz), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz), 6.86 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, d, J=7.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.76 (1H, t, J=7.8Hz), 7.83 (1H, d, J=7.8Hz)
7	Me	=O	3-MeO-Pb	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.40 (3H, t, J=7.0Hz), 2.54 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.56 (2H, q, J=7.0Hz), 6.78-6.87 (4H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.3, 2.4, 1.0Hz), 7.50 (1H, t, J=8.3Hz)
8	Me	=O	3-Cl-Pb	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 1.29 (3H, t, J=6.9Hz), 2.48 (3H, s), 4.35 (2H, q, J=6.9Hz), 6.72 (1H, d, J=8.0Hz), 6.99 (1H, d, J=8.0Hz), 7.37-7.43 (1H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.64-7.69 (2H, m)
9	Me	=O	3-Me-Ph	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.41 (3H, t, J=7.1Hz), 2.43 (3H, s), 4.57 (2H, q, J=7.1Hz), 6.76 (1H, d, J=8.3Hz), 6.83 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 7.50-7.65 (3H, m)
10	Me	=O	Pb	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 2.54 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.56 (2H, q, J=7.1Hz), 6.77 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.3Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=7.8Hz), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz)
11	Me	=O	c-Pen	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 1.66-1.80 (2H, m), 1.94-2.14 (4H, m), 2.15-2.27 (2H, m), 2.54 (3H, s), 4.48 (2H, q, J=7.1Hz), 5.22 (1H, quint, J=9.1Hz), 6.99 (1H, d, J=8.3Hz), 7.51 (1H, d, J=8.3Hz)
12	Me	=O	c-Hep	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.33 (3H, t, J=7.0Hz), 1.59-1.74 (8H, m), 1.81-1.93 (4H, m), 2.37 (1H, brs), 2.53 (3H, s), 4.47 (2H, q, J=7.0Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3Hz), 7.53 (1H, d, J=8.3Hz)
13	H	=O	c-Hex	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.30-1.48 (6H, m), 1.75-1.80 (3H, m), 1.95 (2H, d, J=8.1Hz), 2.51-2.57 (2H, m), 4.45-4.49 (3H, m), 7.17 (1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.72 (1H, m)
14	Et	=O	c-Hex	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.30-1.52 (9H, m), 1.77 (3H, m), 1.94 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.81 (2H, q, J=7.5Hz), 4.48 (3H, m), 7.00 (1H, d, J=8.3Hz), 7.62 (1H, d, J=8.3Hz)

【0051】

【表5】



Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	Co	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A
1	Me	Et	c-Pen	23	Et	Me	2-ThN
2	Me	Et	c-Hep	24	Et	Me	2-Th
3	Me	Et	Ph	25	Pr	Me	c-Hex
4	Me	Et	3-F-Ph	26	Pr	Me	Ph
5	Me	Et	3-Cl-Ph	27	Pr	Me	3-F-Ph
6	Me	Et	3-Br-Ph	28	Pr	Me	3-Br-Ph
7	Me	Et	3-Me-Ph	29	Pr	Et	c-Hex
8	Et	Me	2-Cl-Ph	30	Pr	Et	Ph
9	Et	Me	4-Cl-Ph	31	Pr	Et	3-F-Ph
10	Et	Me	2,3-diCl-Ph	32	Pr	Et	3-Br-Ph
11	Et	Me	2,4-diCl-Ph	33	c-Pr	Me	c-Hex
12	Et	Me	3,4-diCl-Ph	34	c-Pr	Me	3-Br-Ph
13	Et	Me	3,5-diCl-Ph	35	c-Pr	Me	3-Cl-Ph
14	Et	Et	c-Pen	36	c-Pr	Et	c-Hex
15	Et	Et	c-Hep	37	c-Pr	Et	3-Br-Ph
16	Et	Et	Ph	38	c-Pr	Et	3-Cl-Ph
17	Et	Et	3-F-Ph	39	c-PrCH <sub>2</sub>	Me	c-Hex
18	Et	Et	3-Cl-Ph	40	c-PrCH <sub>2</sub>	Me	3-Br-Ph
19	Et	Et	3-Br-Ph	41	c-PrCH <sub>2</sub>	Me	3-Cl-Ph
20	Et	Et	3-Me-Ph	42	c-PrCH <sub>2</sub>	Et	c-Hex
21	Et	Me	4-Py	43	c-PrCH <sub>2</sub>	Et	3-Br-Ph
22	Et	Me	2-Pym	44	c-PrCH <sub>2</sub>	Et	3-Cl-Ph

フロントページの続き

(72)発明者 阿南 秀基

東京都板橋区蓮根3-17-1 山之内製薬  
株式会社内

(72)発明者 福永 正浩

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内